

Artículo especial

Guías de la Pituitary Society para el diagnóstico y tratamiento de los prolactinomas

FELIPE F. CASANUEVA^a, MARK E. MOLITCH^b, JANET A. SCHLECHTE^c, ROGER ABS^d, VIVIEN BONERT^e, MARCELLO D. BRONSTEIN^f, THIERRY BRUE^g, PAOLO CAPPABIANCA^h, ANNAMARIA COLAOⁱ, RUDOLF FAHLBUSCH^j, HUGO FIDELEFF^k, MOSHE HADANI^l, PAUL KELLY^m, DAVID KLEINBERGⁿ, EDWARD LAWS^o, JOSEF MAREK^p, MAURICE SCANLON^q, LUIS G. SOBRINHO^r, JOHN A.H. WASS^r Y ANDREA GIUSTINA^s

^aDepartamento de Medicina. División de Endocrinología. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

^bDivision of Endocrinology. Northwestern University. Chicago. Illinois. Estados Unidos.

^cDepartment of Internal Medicine. University of Iowa. Iowa City. Iowa. Estados Unidos.

^dDepartment of Endocrinology. Universitair Ziekenhuis. Antwerp. Bélgica.

^eDepartment of Medicine. Cedars Sinai Medical Center. University of California. Los Angeles. California. Estados Unidos.

^fNeuroendocrine Unit. University of São Paulo. São Paulo. Brasil.

^gDepartment of Endocrinology. Hôpital de la Timone. Université de la Méditerranée. Marsella. Francia.

^hDepartment of Neurological Sciences. Università Federico II. Nápoles. Italia.

ⁱDepartment of Endocrinology. Università Federico II. Nápoles. Italia.

^jDepartment of Neurosurgery. University Erlangen-Nuremberg. Erlangen. Alemania.

^kUnidad de Endocrinología. Hospital T. Alvarez. Buenos Aires. Argentina.

^lDepartment of Neurosurgery. Sheba Medical Center. Tel Aviv University. Tel Aviv. Israel.

^mINSERM U458. Hôpital Necker. París. Francia.

ⁿDepartment of Medicine. New York University. New York. Estados Unidos.

^oDepartment of Neurosurgery. University of Virginia. Charlottesville. Virginia. Estados Unidos.

^pDepartment of Medicine. Charles University. Praga. República Checa.

^qDepartment of Medicine. University of Wales. Cardiff. Wales. Reino Unido.

^rDepartment of Endocrinology. Portuguese Cancer Institute. Lisboa. Portugal.

^rDepartment of Endocrinology. Churchill Hospital. Oxford. Reino Unido.

^sDepartment of Internal Medicine. Università di Brescia. Brescia. Italia.

En junio de 2005, un comité de expertos ad hoc convocado por la Pituitary Society se reunió durante el 9.º International Pituitary Congress en San Diego, California. Los miembros de ese comité fueron expertos internacionales en este tema, entre ellos endocrinólogos y neurocirujanos de reconocida experiencia en el tratamiento del prolactinoma. Se mantuvieron debates que abarcaron a todos los participantes en el congreso interesados y resultaron en la formulación de estas pautas, que representan las actuales recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de los prolactinomas basadas en el análisis exhaustivo y la síntesis de todos los datos disponibles.

DEFINICIÓN

Los prolactinomas son adenomas hipofisarios que expresan y segregan prolactina (PRL) en grados variables y son casi siempre benignos, pero con frecuencia clínicamente significativos y pueden constituir un desafío terapéutico. Es habitual clasificar los prolactinomas según su tamaño en microadenomas (menos de 10 mm de diá-

metro) o macroadenomas (más de 10 mm de diámetro). Más del 90% de los prolactinomas son pequeños tumores intraselares que raras veces aumentan de tamaño¹. En ocasiones, estos adenomas pueden ser agresivos o localmente invasivos y pueden originar la compresión de estructuras vitales. Los prolactinomas malignos resistentes al tratamiento y que se diseminan dentro y fuera del sistema nervioso central (SNC) son muy raros.

No se sabe cómo se desarrollan los prolactinomas, pero el proceso puede incluir una mutación temprana del genoma que resulte en una célula precursora hipofisaria mutada. Varios factores permisivos pueden estimular luego la proliferación de estas células mutadas. También se han descrito prolactinomas familiares², lo que indica que el componente genético podría contribuir a la hipótesis.

ASPECTOS ENDOCRINOS

Los prolactinomas contienen células lactotropas que segregan PRL, un proceso favorecido por los estrógenos e inhibido por la dopamina, que se sintetiza en el hipotálamo y se transporta a la hipófisis por los vasos porta. Los prolactinomas conducen a la hiperprolactinemia, pero los fármacos o las situaciones que inhiben la producción hipotalámica de dopamina, su transporte a la hipófisis o su efectividad en los receptores dopaminérgicos también pueden causar hiperprolactinemia sin prolactinoma. Por lo tanto, la hiperprolactinemia no indica invariablemente un prolactinoma concomitante. Aunque los estrógenos estimulan la secreción de prolactina, no hay evidencia que relacione el tratamiento con estrógenos con la formación de prolactinomas^{1,3,4}. La mezcla de hormona de crecimiento y de tumores secretores de PRL es bien conocida, y suele dar origen a acromegalia asociada con la hiperprolactinemia; los adenomas secretores de PRL también pueden producir tirotropina (TSH) o corticotropina (ACTH), pero son poco frecuentes^{1,3}. En ocasiones, los prolactinomas pueden ser un componente del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I (NEM I)⁵; aunque su frecuencia es demasiado escasa para justificar el cribado de NEM I en todo paciente con prolactinoma, es aconsejable la medición basal del calcio.

EPIDEMIOLOGÍA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

Epidemiología

Cerca del 40% de los adenomas hipofisarios son prolactinomas. La edad dominante varía mucho, y se han notificado prolactinomas en pacientes de 2 a 80 años. Los prolactinomas son más habituales en las mujeres, con una incidencia máxima durante los años fértiles. Aunque estos tumores suelen aparecer tras la

retirada de un anticonceptivo oral, no hay correlación entre el empleo de anticonceptivos orales y el desarrollo de prolactinomas.

Aspectos clínicos

Los aspectos clínicos de un prolactinoma provienen fundamentalmente de la hiperprolactinemia. La prolactina estimula la producción láctea, pero también tiene efectos secundarios en la función gonadal, y los aspectos clínicos de la hiperprolactinemia resultan, en la mayoría de las ocasiones, de los efectos de la PRL en dicha actividad. La hiperprolactinemia interrumpe la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas, inhibe la liberación de lutropina y folitropina y altera directamente la esteroidogénesis gonadal. En conjunto, estas acciones conducen a diversos tipos de amenorrea primaria (en las niñas) o secundaria.

En los tumores muy grandes, la compresión de otras células hipofisarias o del eje hipotálamohipofisario también puede causar hipopituitarismo. Las manifestaciones neurológicas son habituales en los pacientes con microadenomas o adenomas gigantes, porque son lesiones que ocupan espacio y con posible compresión del quiasma óptico. Los síntomas neurológicos consisten en cefaleas y alteración visual, que oscila entre la cuadrantanopsia y la clásica hemianopsia bitemporal o los escotomas. La ceguera por expansión de un prolactinoma es un acontecimiento excepcional, pero puede presentarse en el marco de una apoplejía hipofisaria.

Varones

En los varones, la hiperprolactinemia suele causar impotencia, esterilidad y disminución de la libido. Los varones suelen presentar tumores grandes y síntomas neurológicos. Esto puede deberse al reconocimiento tardío de los síntomas o a diferencias biológicas en el crecimiento del tumor.

Mujeres

La mayor parte de los prolactinomas en las mujeres corresponde a microadenomas. Cerca del 90% de las mujeres premenopáusicas presenta oligo/amenorrea, y hasta el 80% muestra también galactorrea y también puede manifestar una esterilidad con anovulación. Las mujeres posmenopáusicas con hiperprolactinemia no presentan estos síntomas clásicos y a menudo sólo se las reconoce cuando un gran adenoma produce efectos de masa, como cefaleas o alteraciones visuales. Sin embargo, las mujeres posmenopáusicas hiperprolactinémicas en tratamiento de sustitución estrogénico pueden experimentar galactorrea.

El hipogonadismo inducido por hiperprolactinemia crónica se asocia con disminución de la densidad mineral ósea vertebral en ambos sexos, aunque hasta ahora no se ha publicado un aumento de la incidencia

de fracturas patológicas en las mujeres con hiperprolactinemia^{6,7}. Tras la normalización de la prolactina, la densidad mineral ósea aumenta, pero no siempre regresa a la normalidad⁷.

Niños

Los prolactinomas son muy raros en los niños, pero cuando se producen, parecen tener una mayor proporción de macroadenomas que en los adultos. Los síntomas de presentación incluyen la pubertad tardía en ambos sexos y la amenorrea primaria y la galactorrea en las niñas. En los niños, la presentación es similar a la observada en los varones adultos. Dada la mayor prevalencia de macroadenomas, los prolactinomas en los niños se acompañan con mayor frecuencia de síntomas neurológicos⁸.

Causas de hiperprolactinemia distintas del prolactinoma

El craneofaringioma y otras masas selares y paraselares⁹, la infiltración granulomatosa del hipotálamo, el traumatismo craneal y los grandes adenomas hipofisarios, aparte de los prolactinomas, pueden causar una hiperprolactinemia secundaria a la alteración de la producción hipotalámica de dopamina o a la compresión del tallo hipofisario que altera el transporte de dopamina a la hipófisis. Los valores de prolactina también pueden estar elevados en los pacientes con insuficiencia renal o hepática crónicas, habitualmente por una disminución del aclaramiento de PRL. El síndrome del ovario poliquístico también suele tener relación con unos valores de PRL elevados¹⁰. Algunos pacientes con hipotiroidismo primario presentan hiperprolactinemia leve. Se ha propuesto que esto se debe al aumento de la síntesis o de la sensibilidad a la tiroliberina hipotalámica, que es capaz de estimular las células lactotropas hipofisarias, aunque no se conoce la causa real. En los casos de hipotiroidismo primario con hiperplasia de la célula tirotrópica, se debe tener cuidado en distinguir el aumento de tamaño hipofisario del prolactinoma. Durante el embarazo se produce un aumento progresivo de prolactina hasta valores 10 veces lo normal, por la hiperplasia de las células lactotropas hipofisarias inducida por los grandes valores de estrógenos segregados por la placenta. Los valores de PRL también pueden aumentar modestamente tras el ejercicio, las comidas, el estrés, la estimulación de la pared torácica o las relaciones sexuales. Finalmente, se debe tener en cuenta el diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática¹¹.

Efectos farmacológicos

Los agentes farmacológicos que disminuyen la secreción o la acción de la dopamina pueden causar hiperprolactinemia. Son la metoclopramida, las fenotiazinas, las butirofenonas, la risperidona, los inhibidores

de la recaptación de serotonina (raro), la sulpirida, la domperidona y el verapamilo (tabla 1)¹². En un paciente con hiperprolactinemia leve que reciba un fármaco psicoactivo, verapamilo o estrógenos, el fármaco probablemente sea la causa.

DIAGNÓSTICO DE LOS PROLACTINOMAS

Hallazgos de laboratorio

El diagnóstico de prolactinoma requiere tanto la prueba radiológica de adenoma hipofisario como los análisis de laboratorio que documenten la existencia de una hiperprolactinemia sostenida. Los valores normales de prolactina son < 25 y 20 $\mu\text{g/l}$ en las mujeres y los varones, respectivamente, con los análisis utilizados con mayor frecuencia (1 $\mu\text{g/l}$ = 21,2 mUI/l, norma OMS 84/500). Sin embargo, otros análisis pueden medir valores de PRL menores o mayores; por consiguiente, los límites normales deberían ajustarse al del análisis utilizado. Los aumentos de PRL debidos a la interferencia con la acción de dopamina suelen ser modestos, con unos valores que raras veces superan los 150 $\mu\text{g/l}$ (~3.000 mUI/l)^{1,3}.

En general, las concentraciones séricas de prolactina son paralelas al tamaño del tumor. Los valores de PRL entre los límites superiores de lo normal y 100 $\mu\text{g/l}$ (~2.000 mUI/l) pueden deberse a fármacos psicoactivos, estrógenos o causas funcionales (idiopáticas), pero también pueden causarlos los microprolactinomas. La mayoría de los pacientes con valores de PRL > 150 $\mu\text{g/l}$ (~3.000 mUI/l) (5 veces los valores normales) tendrán un prolactinoma. Los macroadenomas se asocian típicamen-

TABLA 1. Medicaciones que pueden causar hiperprolactinemia

| Tipo de medicación | Medicamentos |
|---------------------------------|--|
| Antipsicóticos/neurolépticos | Fenotiazinas Butirofenonas Antipsicóticos atípicos |
| Antidepresivos | Antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos Inhibidores de la monoaminoxidasa Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina Otros |
| Opiáceos | |
| Cocaína | |
| Medicaciones hipotensoras | Verapamilo Metildopa Reserpina |
| Medicaciones gastrointestinales | Metoclopramida Domperidona ¿Bloqueadores H2? |
| ¿Inhibidores de la proteasa? | |
| Estrógenos | |

Adaptado de Molitch¹² (2005).

te con valores > 250 µg/l (~5.000 mUI/l) y, en algunos casos, > 1.000 µg/l (~20.000 mUI/l). Con todo, estos valores no son absolutos; los prolactinomas pueden presentarse con elevaciones variables de la PRL, y puede haber una disociación entre la masa tumoral y la secreción hormonal. Por lo tanto, es necesario tener precaución al interpretar el aumento moderado de la PRL en un paciente con microadenoma hipofisario, porque la causa de la hiperprolactinemia puede ser la compresión del tallo hipofisario por un tumor distinto de un prolactinoma^{1,3,11}.

Evaluación clínica

La figura 1 resume la evaluación diagnóstica recomendada para los prolactinomas. Al evaluar a un paciente con síntomas compatibles con hiperprolactinemia y PRL sérica persistentemente elevada, es necesario tener en cuenta inicialmente las causas secundarias mediante una meticolosa historia clínica, la exploración física, la prueba del embarazo, el análisis bioquímico habitual (para evaluar la función renal y hepática) y la determinación de TSH. Si el paciente está tomando un fármaco que causa hiperprolactinemia, es importante determinar si el fármaco es la causa suspendiendo el fármaco durante al menos 72 h, si se puede hacerlo con seguridad. Es esencial discutir la situación con el médico prescriptor u obtener una evaluación psiquiátrica antes de interrumpir la administración de un fármaco psiquiátrico sospechoso de causar hiperprolactinemia. Si es factible, el paciente debe pasar a recibir un fármaco alternativo que no cause hiperprolactinemia (tabla 2). Cuando no es posible reti-

rar el fármaco, en especial en un paciente con síntomas neurológicos, la evaluación debe incluir la resonancia magnética (RM) de la silla turca para excluir una lesión tumoral.

La determinación inicial para establecer la hiperprolactinemia debe evitar la tensión excesiva de la punción venosa y se debe realizar, en condiciones ideales, al menos 1 h después de despertar o de comer. Una sola medición de PRL suele ser adecuada para el diagnóstico. Cuando los valores iniciales de PRL no son diagnósticos (por ejemplo, por encima de los límites normales de laboratorio, pero no lo suficiente para indicar claramente un prolactinoma), se debe repetir la toma de muestras otro día. En ese caso, para evitar el efecto de la secreción pulsátil, se debe obtener 2 o 3 muestras separadas por al menos 15-20 min. La paciente con hiperprolactinemia no siempre sabe o comunica que está embarazada, por lo que se debe obtener una prueba de embarazo para descartar una hiperprolactinemia relacionada con el embarazo antes de proseguir la evaluación diagnóstica.

Se debe descartar el hipopituitarismo en las pacientes con grandes tumores. Algunos grupos realizan sistemáticamente determinaciones basales de todas las hormonas hipofisarias y periféricas más IGF-I¹³ para descartar la hipersecreción asociada y también para

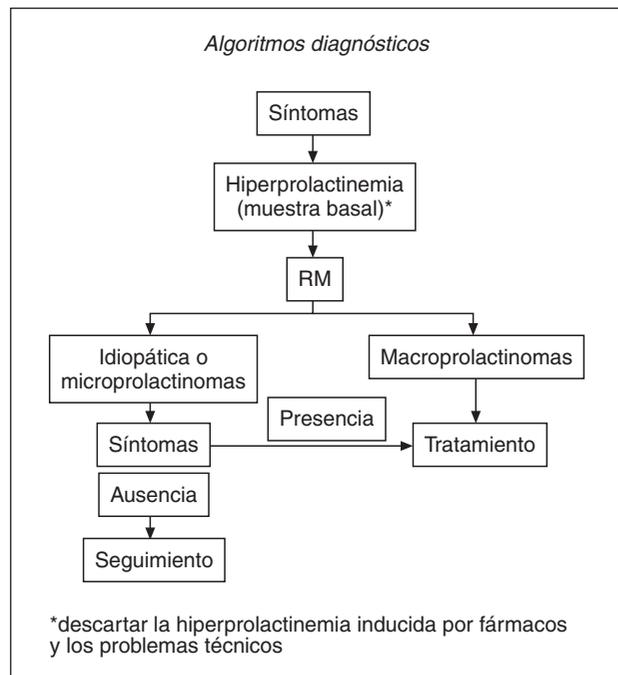


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico recomendado para los prolactinomas.

TABLA 2. Efectos de las medicaciones psicótropas en los valores de prolactina (PRL)

| Antipsicóticos | Aumento de PRL | Antidepresivos | Aumento de PRL |
|----------------|----------------|-----------------------|----------------|
| Típicos | | Tricíclicos | |
| Fenotiazinas | +++ | Amitriptilina | + |
| Butirofenonas | +++ | Desipramina | + |
| Atípicos | | Clomipramina | +++ |
| Risperidona | +++ | Nortriptilina | - |
| Molindona | ++ | Imipramina | CR |
| Clozapina | 0 | Maprotilina | CR |
| Quetiapina | + | Amoxapina | CR |
| Ziprasidona | 0 | Inhibidores de la MAO | |
| | | Aripiprazol | 0 |
| | | Olanzapina | + |
| | | Pargilina | +++ |
| | | Clorgilina | +++ |
| | | Tranilcipromina | ± |
| | | SSRI | |
| | | Fluoxetina | CR |
| | | Paroxetina | ± |
| | | Citalopram | ± |
| | | Fluvoxamina | ± |
| | | Otros | |
| | | Nefazodona | 0 |
| | | Bupropión | 0 |
| | | Venlafaxina | 0 |
| | | Trazodona | 0 |

0: sin efecto; ±: aumento mínimo pero sin valores anormales; +: aumento hasta valores anormales en un pequeño porcentaje de pacientes; ++: aumento hasta valores anormales en un 20-50% de los pacientes; +++: aumento hasta valores anormales en más del 50% de los pacientes; CR: casos clínicos aislados de hiperprolactinemia pero, en general, sin aumento de los valores de prolactina; MAO: monoaminoxidasa; SSRI: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Adaptado de Molitch¹² (2005).

establecer los valores basales de referencia para la comparación tras futuras intervenciones.

Riesgos diagnósticos: macroprolactina y “efecto gancho”

Existen dos posibles riesgos en el diagnóstico de un prolactinoma: la presencia de macroprolactina y el denominado “efecto gancho”. La macroprolactina es un complejo de PRL y, por lo general, un anticuerpo IgG. Las concentraciones séricas de PRL están elevadas como consecuencia de una menor tasa de aclaramiento de este complejo. La macroprolactina tiene menor bioactividad y se observa en importantes cantidades en hasta el 20% de los sueros hiperprolactinémicos, lo que resulta en una pseudohiperprolactinemia y un posible error diagnóstico. La mayoría de los análisis de PRL detectan la macroprolactina, pero no todos, por lo que cada centro debe conocer las características específicas del inmunoanálisis que utilice. La precipitación en polietilenglicol es el método más práctico para confirmar la macroprolactinemia. De forma alternativa, se puede utilizar la cromatografía por exclusión de tamaño, pero es lenta y no adecuada para su empleo sistemático¹⁴. Se discute si se debe determinar la macroprolactina en los pacientes con síntomas “clásicos”. Sin embargo, es razonable determinar la presencia de macroprolactina en los pacientes con valores de PRL moderadamente elevados (25-150 µg/l; 500-3.000 mUI/l) y síntomas menos típicos, como las cefaleas o la disminución de la libido en presencia de menstruaciones regulares¹⁵.

Se puede observar el “efecto gancho” cuando la concentración sérica de PRL es sumamente elevada, como en algunos casos de prolactinomas gigantes. La gran cantidad de PRL circulante satura de anticuerpos el análisis inmunoradiométrico, lo que conduce a resultados artificialmente bajos. Para superar el efecto gancho, se debe realizar un análisis inmunoradiométrico de PRL a una dilución sérica de 1:100 o, alternativamente, incluir un lavado entre la fijación al primer antígeno y el segundo paso para eliminar el exceso de PRL no ligada. Se ha recomendado la exclusión del efecto gancho en todos los nuevos pacientes con grandes macroadenomas hipofisarios con valores de PRL normales o levemente elevados^{16,17}.

Pruebas dinámicas de la secreción de prolactina

Se ha propuesto una serie de pruebas dinámicas de la secreción de PRL como ayudas diagnósticas en la evaluación de la hiperprolactinemia, como la administración de tiroliberina, L-dopa, nomifensina, domperidona e hipoglucemia inducida por insulina. Pese a que alguno de estos métodos son útiles en ciertas manos¹⁸, en la actualidad se acepta ampliamente que el diagnóstico de un prolactinoma se debe confirmar mediante el análisis de los valores basales de PRL, la imagen de la hipófisis y la exclusión de otras causas antes reseñadas^{18,19}.

Imagen de la hipófisis

La confirmación del diagnóstico de prolactinoma necesita no sólo de la evidencia de laboratorio de una hiperprolactinemia sostenida, sino también de la prueba radiológica de un adenoma hipofisario. Tras las posibles causas secundarias de hiperprolactinemia, como el embarazo, se debe realizar una RM con contraste de gadolinio. La tomografía computarizada (TC) con contraste intravenoso es menos eficaz que la RM en el diagnóstico de los pequeños adenomas y en la definición de la extensión de los grandes tumores, pero se puede utilizar si no se dispone de RM o está contraindicada. Se debe observar que cerca del 10% de la población normal presenta microadenomas. Además, una RM normal no necesariamente excluye un microadenoma¹⁹. Los pacientes con microadenomas que lindan con el quiasma óptico deben someterse a un examen formal del campo visual (como la perimetría computarizada de Goldman), que no es necesario en los pacientes con microadenomas.

En presencia de un adenoma hipofisario detectado mediante RM, la hiperprolactinemia es compatible, pero no patognomónica de un prolactinoma, porque cualquier masa hipofisaria que comprima el tallo hipofisario puede causar hiperprolactinemia. El diagnóstico inequívoco necesita el análisis anatomopatológico, pero los prolactinomas rara vez se extirpan quirúrgicamente. Como alternativa, la confirmación empírica del diagnóstico puede obtenerse mediante el tratamiento farmacológico durante varios meses con agonistas de la dopamina y la evaluación seriada de los valores séricos de PRL y del tamaño del adenoma. Tras una tanda de tratamiento, son 3 los tratamientos posibles. La normalización de la PRL más una sustancial disminución ($\geq 75\%$) del tamaño inicial del adenoma confirma el diagnóstico de prolactinoma. La normalización de la PRL sin cambios o con sólo una pequeña disminución del volumen del tumor puede indicar un adenoma hipofisario distinto del prolactinoma. La ausencia de cambios en la PRL sérica sin disminución del volumen tumoral indica un prolactinoma resistente²⁰.

TRATAMIENTO MÉDICO DE LOS PROLACTINOMAS

¿A quién hay que tratar?

La figura 2 muestra esquemáticamente el abordaje terapéutico propuesto para los prolactinomas. El objetivo principal del tratamiento de los pacientes con prolactinomas es restaurar la función gonadal y sexual mediante la normalización de los valores de PRL, pero en los pacientes con macroadenomas también es importante el control y la disminución del tamaño tumoral.

Todos los pacientes con macroadenomas y la mayoría de los que presentan microadenomas necesitan

tratamiento. Las indicaciones del tratamiento son la esterilidad, el tumor hipofisario con efectos neurológicos (especialmente los defectos visuales), la galactorrea molesta, el hipogonadismo de larga evolución, las alteraciones del desarrollo puberal y la prevención de la pérdida ósea en las mujeres a causa del hipogonadismo. En ocasiones también necesitan tratamiento las pacientes con hiperprolactinemia leve y menstruaciones regulares que desean quedar embarazadas. Las mujeres premenopáusicas con ciclos menstruales normales y galactorrea tolerable, así como las posmenopáusicas con galactorrea tolerable, que presenten hiperprolactinemia idiopática o microprolactinoma deben recibir apoyo y no tratamiento activo. Sin embargo, estas pacientes deben recibir un seguimiento meticuloso con mediciones periódicas de PRL para detectar el posible crecimiento tumoral^{1,3,11}.

Opciones farmacológicas

Los agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina y la cabergolina constituyen el tratamiento principal de las pacientes con hiperprolactinemia y prolactinomas. Estos fármacos normalizan los valores de PRL y disminuyen significativamente el volumen del tumor en la mayoría de los pacientes, y la experiencia ha demostrado su utilidad en el tratamiento de prolactinomas de todos los tamaños^{21,32}. Todos los agonistas de la dopamina son eficaces, pero la pergolida y la quinagolida se utilizan con menor frecuencia. Las pacientes resistentes o las que no pueden tolerar un agonista de la dopamina en particular deben pasar a otro agonista de la dopamina²³.

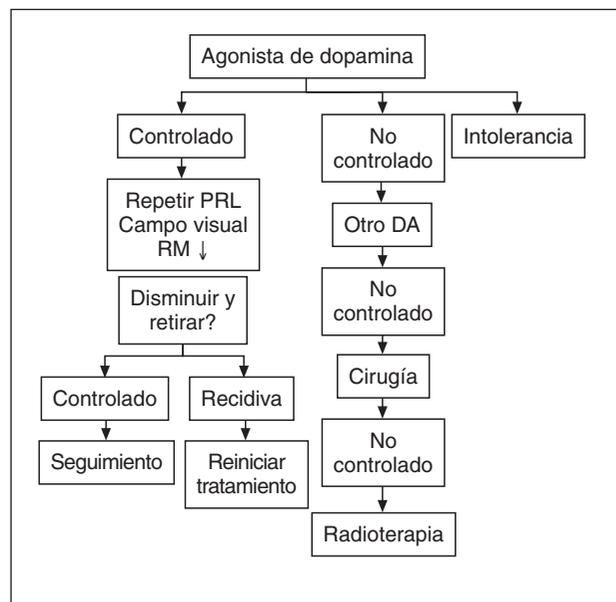


Fig. 2. Algoritmo de tratamiento recomendado para los prolactinomas.

Importantes estudios comparativos de cabergolina y bromocriptina han demostrado de forma convincente la superioridad de la cabergolina respecto a la conveniencia y la tolerabilidad para el paciente, la disminución de la secreción de prolactina, la restauración de la función gonadal y la disminución del volumen tumoral²⁴⁻²⁶. La cabergolina es eficaz en la mayoría de los pacientes, incluso los que no han respondido a la bromocriptina²³. No obstante, la bromocriptina ha sido utilizada satisfactoriamente durante muchos años²¹ y, al ser más barata, se debe tener en cuenta en ámbitos médicos con presupuestos limitados.

El tratamiento con bromocriptina (comprimido de 2,5 mg) comienza con una dosis de 0,625-1,25 mg diarios y aumenta en 1,25 mg a intervalos semanales, habitualmente hasta alcanzar una dosis de 2,5 mg 2 o 3 veces al día. Los efectos secundarios, como los trastornos gastrointestinales superiores y la hipotensión postural, pueden disminuir mediante la aplicación de una pauta de dosificación creciente y tomando los comprimidos con algo de comida antes de acostarse. El tratamiento con cabergolina (comprimido de 0,5 mg) comienza a una dosis de 0,25-0,5 mg, administrados 1 o 2 veces a la semana, que se aumenta mensualmente hasta la normalización de la secreción de prolactina^{3,26}. Raras veces son necesarias dosis superiores a 3 mg semanales. La hiperprolactinemia es autolimitada en hasta la tercera parte de las mujeres, y en otras, el embarazo puede inducir el regreso a la función normal de la PRL^{27,28}. Las mujeres con hiperprolactinemia que alcanzan la menopausia pueden normalizar sus valores de prolactina, por lo que en ellas está indicado evaluar la necesidad de mantener el tratamiento de la hiperprolactinemia²⁹.

El tratamiento primario de los pacientes con hiperprolactinemia inducida por la medicación es retirar el fármaco o pasar a un fármaco alternativo, aunque también se puede considerar el tratamiento de sustitución con estrógenos/testosterona. En estas situaciones no suele estar indicado el tratamiento con agonistas de la dopamina y, cuando la hiperprolactinemia está causada por los fármacos psicoactivos, el tratamiento con los agonistas de la dopamina sólo se debe tener en cuenta tras un meticuloso asesoramiento psiquiátrico.

Tratamiento de los microprolactinomas

El principal objetivo clínico en el tratamiento de los microprolactinomas es restaurar la función gonadal y la fertilidad, y el tratamiento médico es notablemente eficaz en alcanzar estas metas. Los microadenomas no aumentan progresivamente de tamaño en un 90-95% de los casos, de forma que la supresión del crecimiento tumoral no constituye un objetivo del tratamiento^{28,30}. Los microadenomas suelen disminuir de tamaño y a veces desaparecen durante el tratamiento eficaz a largo plazo con un agonista de dopamina. Una vez alcanzados los valores normales de PRL, se debe realizar una evaluación anual. Si los valores de PRL no

se normalizan, puede ser eficaz el cambio a otro agonista de la dopamina³. Sin embargo, se debe indicar que, en algunos pacientes, los agonistas de la dopamina pueden normalizar la función gonadal incluso si los valores de PRL siguen siendo mayores que el límite superior de la normalidad; en estos pacientes se debe seguir la respuesta biológica, en vez del valor absoluto de PRL, respecto a la dosis de tratamiento.

Como sólo un 5-10% de los microprolactinomas progresan a tumores de mayor tamaño, las mujeres con microprolactinoma que no deseen quedar embarazadas pueden no necesitar tratamiento con un agonista de la dopamina. Las amenorreicas pueden ser tratadas con estrógenos y deben someterse a evaluaciones anuales de la PRL sérica. Se debe repetir la RM si aparecen signos clínicos de expansión tumoral o si los valores de prolactina aumentan significativamente³.

Tratamiento de los macroprolactinomas

El tratamiento con un agonista de la dopamina normaliza la concentración sérica de PRL y reduce el tamaño tumoral en la mayoría de los pacientes con macroprolactinoma. El 80% de los prolactinomas tratados con agonistas de la dopamina disminuyen más del 25% del volumen original, y el tratamiento se asocia, en casi todos los pacientes, a una disminución del 50% de la PRL sérica. La disminución de tamaño del tumor se puede observar al cabo de 1 o 2 semanas del inicio del tratamiento, pero en algunos casos puede no comenzar durante varios meses. La disminución de tamaño del tumor sostenida puede producirse durante muchos meses o incluso años. Es útil repetir la RM a los 2-3 meses de iniciar el tratamiento y luego a intervalos mayores. Varios estudios han demostrado la recuperación de la función hipofisaria anterior alterada, relacionada con el encogimiento del tumor³¹, y el regreso de los ciclos menstruales ovulatorios en más del 90% de las mujeres premenopáusicas. Los agonistas de dopamina suelen restaurar la función visual hasta un grado similar al producido mediante la descompresión quirúrgica del quiasma en pacientes con microprolactinoma. Por lo tanto, ya no se considera emergencias quirúrgicas a los pacientes con macroprolactinomas y defectos del campo visual.

El tratamiento debe tratar de normalizar los valores de PRL. Sin embargo, muchos consideran que es mejor obtener el mínimo valor posible de PRL porque esta estrategia hace que las posibilidades de disminución de tamaño, e incluso desaparición, del tumor sean máximas³². El tratamiento debe comenzar a dosis bajas para evitar la intolerancia y los efectos secundarios, con un aumento gradual de la dosis. Tras alcanzar la disminución del tamaño tumoral, la dosis de agonista de la dopamina puede disminuirse lentamente, siempre que los valores de PRL se mantengan en el límite normal. En realidad, se ha sugerido que la fecundidad se restaura con mayor eficacia en presencia

de valores de PRL normales, pero no con los deprimidos. Cuando el valor de PRL se ha mantenido normal durante 2 años y el tamaño del tumor ha disminuido en más del 50%, la dosis de agonista de dopamina puede disminuir gradualmente, porque en esta etapa es probable que dosis bajas mantengan estables los valores de PRL y el tamaño del tumor. Sin embargo, en los pacientes con macroadenomas, la suspensión del tratamiento puede conducir a la expansión tumoral y la recurrencia de la hiperprolactinemia. Por esta razón es necesario un seguimiento estrecho cuando se disminuye gradualmente o se retira el fármaco en pacientes con macroprolactinomas.

Seguimiento a corto plazo y prolactinomas resistentes

El seguimiento a corto plazo de los macroadenomas y los microadenomas incluye la evaluación periódica de los valores de PRL. Si hubo un defecto visual en el momento del diagnóstico, es obligatoria la evaluación sistemática mediante perimetría visual y RM. Cuando un paciente no responde adecuadamente a un agonista de la dopamina, se considera resistente al prolactinoma. Las opciones terapéuticas posteriores incluyen alcanzar la dosis máxima tolerada, el cambio a otro agonista de dopamina y considerar la cirugía o la radioterapia hipofisaria³³ (fig. 2).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO E IRRADIACIÓN DE LOS PROLACTINOMAS

Cirugía transesfenoidal

La cirugía transesfenoidal no conduce de forma fiable a la curación a largo plazo, y es frecuente la recurrencia de la hiperprolactinemia³⁴⁻³⁷. La tasa de éxito de la cirugía en los microadenomas es cercana al 75%, y se obtiene las tasas más altas entre los pacientes con valores de prolactina < 200 µg/l (~4.000 mUI/l), tumores pequeños y amenorrea de corta duración³⁸. Sin embargo, estos resultados provienen de los neurocirujanos más expertos y los resultados de otros centros especializados pueden ser notablemente peores. La tasa de curación de los macroprolactinomas es muy inferior. Los tumores con extensión al seno cavernoso prácticamente no pueden ser curados por la cirugía. La recurrencia de la hiperprolactinemia tras la normalización inicial se observa en cerca del 20% de los pacientes. Hasta un 10% de los pacientes pueden necesitar cirugía si no responden a los agonistas de la dopamina o las deficiencias visuales no mejoran. Otras indicaciones de la cirugía son la apoplejía con signos neurológicos en los macroadenomas; los macroprolactinomas quísticos (que no suelen reducirse en respuesta al tratamiento con agonista de la dopamina) que producen síntomas neurológicos, y la intolerancia a los dopaminérgicos. En los centros con neurocirujanos expertos se debe discutir con el paciente la

posibilidad de curación mediante la cirugía respecto al tratamiento a largo plazo con agonista de la dopamina, y la preferencia del paciente también constituye una indicación de la cirugía.

Radioterapia

La radiación externa raras veces es necesaria en el tratamiento de los prolactinomas y tiene relación con una incidencia significativa de efectos secundarios mayores, como hipopituitarismo, lesión del nervio óptico, disfunción neurológica y aumento del riesgo de ictus y de tumores cerebrales secundarios. Por lo tanto, la radioterapia no constituye un tratamiento primario de los prolactinomas aceptable, y se lo reserva para los pacientes que no responden a los agonistas de la dopamina, quienes no se curen mediante cirugía o los muy raros casos de prolactinoma maligno.

TRATAMIENTO DE LOS PROLACTINOMAS MALIGNOS

La cirugía y la radioterapia son los únicos tratamientos disponibles para los prolactinomas malignos. Estos tumores se presentan inicialmente como prolactinomas resistentes o con disociación entre las concentraciones séricas de PRL y la masa tumoral. Sin embargo, los clínicos deben saber que no existe una presentación clínica típica de estos tumores, excepto el fracaso del tratamiento con agonista de la dopamina o la recurrencia tras la cirugía. Por lo general, la información anatomopatológica es anodina, y el ligero aumento del índice mitótico es inespecífico. La extensión a áreas no contiguas del SNC o las metástasis a áreas ajenas al SNC pueden ser la primera manifestación de un verdadero prolactinoma maligno. La experiencia con el tratamiento de los prolactinomas malignos es muy limitada. La cirugía y la radioterapia sólo son paliativas, y la quimioterapia parece ofrecer pocos o ningún beneficio. Estos cánceres son uniformemente fatales, pero por fortuna son muy raros.

EMBARAZO Y PROLACTINOMA

Las mujeres embarazadas, o que desean estarlo, con prolactinomas deben ser guiadas durante el proceso por un endocrinólogo, por una serie de razones. Durante el embarazo se puede producir un aumento sustancial del volumen del prolactinoma, que a su vez puede mermar los campos visuales. Por otra parte, las determinaciones séricas de PRL no reflejan con fiabilidad un aumento del tamaño de los prolactinomas. Además, los fármacos dopaminérgicos atraviesan la barrera placentaria; por ello se debe tener muy en cuenta sus efectos en el feto. Respecto al embarazo y los prolactinomas, destacan cuatro aspectos: hiperprolactinemia y fecundidad; seguridad de los agonistas de la dopamina; crecimiento tumoral, y lactancia.

Hiperprolactinemia y fecundidad

Al iniciar el tratamiento dopaminérgico se debe advertir a las mujeres que la restauración de la ovulación y la fecundidad puede ser inmediata (incluso antes de la primera menstruación normal). Por esta razón, al iniciar el tratamiento con agonista de la dopamina se debe aconsejar la anticoncepción de barrera, y las menstruaciones pueden servir de guía. Cuando una mujer con un macroprolactinoma desea quedar embarazada, es necesario planificar que la concepción se produzca una vez normalizada la PRL sérica y haya disminuido significativamente el volumen tumoral para evitar o disminuir el riesgo de compresión del quiasma óptico durante el embarazo. La cirugía transfenoidal es una opción para la paciente estéril con un prolactinoma que no pueda tolerar los fármacos dopaminérgicos o sea resistente a ellos.

Seguridad de los agonistas de dopamina

Hay una considerable experiencia mundial con las pacientes que quedan embarazadas mientras reciben bromocriptina, así como con el empleo de este fármaco durante largos períodos del embarazo. La incidencia de abortos, embarazos ectópicos o malformaciones congénitas en los hijos de madres que concibieron mientras recibían bromocriptina no es mayor que la de la población general^{39,40}. Se han notificado resultados similares en las mujeres que recibieron cabergolina antes y durante el embarazo⁴¹⁻⁴⁷, aunque el número de embarazos estudiados con cabergolina es menor que el de embarazos estudiados con bromocriptina. En modelos experimentales, la administración de cabergolina durante el embarazo no ha inducido teratogenia⁴⁸. La experiencia con pergolida y quinagolida en la preparación para el embarazo es mucho más limitada, por lo que no se debe utilizar ninguno de estos fármacos en este marco.

Aunque no se ha relacionado el empleo de bromocriptina y cabergolina con aumento de los problemas, es mejor limitar la exposición del embrión a estos fármacos siempre que sea posible. La teratogenia por cualquier fármaco o causa suele ocurrir durante el primer trimestre del embarazo. El primer trimestre coincide con el período de mínimo crecimiento de un macroadenoma en la mujer embarazada que ha abandonado el tratamiento. Por lo tanto, se recomienda la retirada de bromocriptina o cabergolina cuando falte el primer período menstrual y se obtenga una prueba de embarazo positiva. Especialmente la cabergolina tiene una acción muy prolongada y los valores de PRL pueden estar suprimidos hasta 120 días tras su retirada⁴¹.

Crecimiento tumoral

El riesgo de expansión tumoral clínicamente relevante durante el embarazo en las mujeres con microprolactinomas es inferior al 2%. Por lo tanto, es seguro re-

tirar los agonistas de la dopamina a estas pacientes en cuanto se haya confirmado el embarazo. Se debe aconsejar a las pacientes que acudan a una evaluación urgente si sufren una cefalea intensa o una alteración visual. No es necesario determinar seriadamente la PRL. Un 20-30% de las mujeres con macroadenomas muestra una expansión tumoral sintomática. En estas mujeres, las opciones consisten en retirar el agonista de la dopamina cuando se confirma el embarazo, con estrecha supervisión posterior, o mantener el agonista de la dopamina durante el embarazo. Si aparecen defectos del campo visual o cefalea progresiva, se debe realizar una RM (no una TC) sin gadolinio para evaluar los cambios en el tamaño del tumor, y se debe reinstaurar un agonista de la dopamina si el tumor ha crecido de forma significativa⁴⁹. La cirugía de disminución de masa antes del embarazo en las mujeres con macroprolactinomas para disminuir la probabilidad de una gran expansión del tumor es una opción menos preferible, ya que el tratamiento médico durante el embarazo probablemente es menos nocivo que la cirugía. Si el tumor en crecimiento no responde a la reinstauración del tratamiento con agonista de la dopamina, las alternativas consisten en el parto si el embarazo está suficientemente avanzado o la cirugía transesfenoidal^{44,45}.

Lactancia

Las mujeres que deseen amamantar a sus hijos no deben recibir agonistas de la dopamina porque la disminución de las concentraciones séricas de PRL alterará la lactancia. No hay indicios de que la lactancia materna induzca el aumento de tamaño del tumor.

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

La duración mínima del tratamiento agonista con dopamina debe ser de 1 año. Es importante que algunos pacientes se mantengan en remisión a largo plazo tras un período de varios años de tratamiento dopaminérgico. No existen signos de predicción del éxito de la retirada del fármaco, pero un informe reciente indica que se puede retirar con seguridad los agonistas de la dopamina a los pacientes con normalización a largo plazo de los valores de prolactina y sin evidencia de tumor en la RM⁵⁰⁻⁵². Si un paciente presenta valores normales de PRL tras el tratamiento con agonistas de la dopamina durante al menos 3 años y el volumen del tumor ha disminuido marcadamente, se puede realizar un ensayo de disminución gradual y retirada de estos fármacos. Se debe seguir meticulosamente a tales pacientes para detectar la recurrencia de la hiperprolactinemia y el aumento del tumor y reanudar rápidamente el tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias al muy eficaz trabajo de la Dra. Tatiana Manzini.

BIBLIOGRAFÍA

1. Molitch ME. Prolactinoma. En: Melmed S, editor. Pituitary. Cambridge: Blackwell Science; 1995. p. 433-77.
2. Sobrinho LG. Familial prolactinoma. Clin Endocrinol. 1995;43:511.
3. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. N Engl J Med. 2003;349:2035-41.
4. Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinaemia: pathophysiology and management. Treat Endocrinol. 2003;2:23-32.
5. Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassoilas G, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:457-65.
6. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. J Clin Psychiatry. 2004;65:1607-18.
7. Klibanski A, Biller BM, Rosenthal DI, Schoenfeld DA, Saxe V. Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrhoeic bone loss. J Clin Endocrinol Metab. 1988;67:124-30.
8. Fideleff HL, Boquete HR, Sequera A, Suarez M, Sobrado P, Giaccio A. Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13:261-7.
9. Giustina A, Gola M, Doga M, Rosei EA. Clinical review 136: primary lymphoma of the pituitary: an emerging clinical entity. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4567-75.
10. Yazigi RA, Quintero CH, Salameh WA. Prolactin disorders. Fertil Steril. 1997;67:215-25.
11. Molitch ME. Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. Pituitary. 2002;5:55-65.
12. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinaemia. Mayo Clin Proc. 2005;80:1050-7.
13. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:526-9.
14. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:3927-32.
15. Hauache OM, Rocha AJ, Maia AC, Maciel RM, Vieira JG. Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. Clin Endocrinol. 2002;57:327-31.
16. Petakov MS, Damjanovic SS, Nikolic-Durovic MM, Dragojlovic ZL, Obradovic S, Gligorovic MS, et al. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. J Endocrinol Invest. 1998;21:184-8.
17. St-Jean E, Blain F, Comtois R. High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. Clin Endocrinol. 1996;44:305-9.
18. Sawers HA, Robb OJ, Walmsley D, Strachan FM, Shaw J, Bevan JS. An audit of the diagnostic usefulness of PRL and TSH responses to domperidone and high resolution magnetic resonance imaging of the pituitary in the evaluation of hyperprolactinaemia. Clin Endocrinol. 1997;46:321-6.
19. Naidich MJ, Russell EJ. Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999;28:45-79.
20. Casanueva FF. Enfermedades del hipotálamo y la adenohipofisis. En: Rozman C, editor. Internal Medicine Textbook, 15.^a ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 2018-46.
21. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Caldwell B, Chang RJ, Jaffe R, et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 1985;60:698-705.
22. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumour shrinkage. Endocr Rev. 1992;13:220-40.

23. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B, et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:876-83.
24. Ferrari CI, Abs R, Bevan JS, Brabant G, Ciccarelli E, Motta T, et al. Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clin Endocrinol.* 1997;46:409-13.
25. Verhelst J, Abs R, Maiter D, Van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinaemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2518-22.
26. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhoea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:904-9.
27. Jeffcoate WJ, Pound N, Sturrock ND, Lambourne J. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol.* 1996;45:299-303.
28. Schlechte JA, Sherman BM, Chapler FK, VanGilder J. Long-term follow-up of women with surgically treated prolactin-secreting pituitary tumours. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62:1296-301.
29. Karunakaran S, Page RC, Wass JA. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol.* 2001;54:295-300.
30. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinaemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:412-8.
31. Popovic V, Simic M, Ilic L, Micic D, Damjanovic S, Djurovic M, et al. Growth hormone secretion elicited by GHRH, GHRP-6 or GHRH plus GHRP-6 in patients with microprolactinoma and macroprolactinoma before and after bromocriptine therapy. *Clin Endocrinol.* 1998;48:103-8.
32. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2247-52.
33. Molitch ME. Dopamine resistance of prolactinomas. *Pituitary.* 2003;6:19-27.
34. Bevan JS, Adams CB, Burke CW, Morton KE, Molyneux AJ, Moore RA, et al. Factors in the outcome of transsphenoidal surgery for prolactinoma and non-functioning pituitary tumour, including pre-operative bromocriptine therapy. *Clin Endocrinol.* 1987;26:541-56.
35. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3180-6.
36. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. Current management of prolactinomas. *J Neuro-Oncol.* 2001;54:139-50.
37. Thomson JA, Davies DL, McLaren EH, Teasdale GM. Ten year follow up of microprolactinoma treated by transsphenoidal surgery. *BMJ.* 1994;309:1409-10.
38. Nelson AT Jr, Tucker HS Jr, Becker DP. Residual anterior pituitary function following transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Neurosurg.* 1984;61:577-80.
39. Konopka P, Raymond JP, Merceron RE, Seneze J. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146:935-8.
40. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr.* 1987;65:823-7.
41. Ciccarelli E, Grottoli S, Razzore P, Gaia D, Bertagna A, Cirillo S, et al. Long-term treatment with cabergoline, a new long-lasting ergoline derivative, in idiopathic or tumorous hyperprolactinaemia and outcome of drug-induced pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 1997;20:547-51.
42. Jones J, Bashir T, Olney J, Wheatley T. Cabergoline treatment for a large macroprolactinoma throughout pregnancy. *J Obstet Gynecol.* 1997;17:375-6.
43. Liu C, Tyrrell JB. Successful treatment of a large macroprolactinoma with cabergoline during pregnancy. *Pituitary.* 2001;4:179-85.
44. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med.* 1985;312:1364-70.
45. Molitch ME. Management of prolactinomas during pregnancy. *J Reprod Med.* 1999;44:1121-6.
46. Ricci E, Parazzini F, Motta T, Ferrari CI, Colao A, Clavenna A, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol.* 2002;16:791-3.
47. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol.* 1996;10:333-7.
48. Beltrame D, Longo M, Mazue G. Reproductive toxicity of cabergoline in mice, rats, and rabbits. *Reprod Toxicol.* 1996;10:471-83.
49. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med.* 1994;121:473-7.
50. Johnston DG, Hall K, Kendall-Taylor P, Patrick D, Watson M, Cook DB. Effect of dopamine agonist withdrawal after long-term therapy in prolactinomas: studies with high-definition computerised tomography. *Lancet.* 1984;2:187-92.
51. Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3578-82.
52. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoural and nontumoural hyperprolactinaemia. *N Engl J Med.* 2003;349:2023-33.